



TITLE:

Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kanemitsu, Yoshihiro

CITATION:

Kanemitsu, Yoshihiro. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18852>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	金 光 禎 寛
論文題目	Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids (血清ペリオスチン増加は吸入ステロイド加療中の喘息患者の気流制限に関連する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】喘息例では、非喘息例に比して呼吸機能（1秒量, FEV₁）の経年低下が大きいことが知られている。吸入ステロイド(ICS)の普及に伴って喘息例での FEV₁ の経年低下の進行は軽減してきたが、ICS 治療下でも 1 秒量の経年低下が大きい喘息例（rapid decliner）も経験される。細胞外基質タンパク質であるペリオスチンは、Th2 炎症の主軸であるインターロイキン 13（IL13）の刺激で発現が亢進し、喘息例における気道リモデリングへの関与が示唆され、その血清値は ICS 治療下で遷延する好酸球性気道炎症を反映する。一方血清ペリオスチン値と呼吸機能低下との関連はこれまでに明らかにされておらず、本研究では血清ペリオスチン値が好酸球性気道炎症と ICS 治療下に進行する気道リモデリングをつなぐバイオマーカーとなり、気流閉塞の進行を反映するという仮説を立て、検証を行った。</p> <p>【方法】近畿北陸気道疾患研究会参加 9 施設に通院中で 4 年以上 ICS 治療を受けている喘息患者から登録された適格例 224 名（平均年齢 62.3 歳）を対象とした。ICS 治療開始後 1 年以上経過した時点から登録時または登録後最長 1 年までの安定期に測定した FEV₁ の経年変化量(Δ FEV₁)を最小 2 乗法で算出した(平均測定回数 16.2 回、観察期間 8 年)。Δ FEV₁ が-30 mL/年以上の患者を rapid decliner（n = 52、23%、平均 Δ FEV₁ -51.8 mL/年）と定義した。登録時に血清ペリオスチンを含むバイオマーカーを測定し、全血由来 DNA を用いてペリオスチンをコードする <i>POSTN</i> 遺伝子多型を解析した。登録時に、喘息の重症度、ICS 維持量、その他の長期管理薬の併用数を記録し、喘息コントロール、併存疾患、入院歴、服薬アドヒアランスなどを質問票に基づき記録し、Δ FEV₁、rapid decliner との関連について解析した。また、喘息例の血清ペリオスチン値を健常人 66 名（男性 40 名、平均年齢 60.7 歳）と比較した。</p> <p>【結果】平均血清ペリオスチン値は 92.8 ng/mL で、健常人（39.4 ng/mL）と比し有意に高値で、RCC 曲線ではカットオフ値を 95.0 ng/mL に設定したとき高い特異度が得られた。血清ペリオスチン値は末梢血好酸球比率、血清総 IgE 値と正の相関を認めた。平均 Δ FEV₁ は-7.8 mL/年であり、血清ペリオスチン高値（≥ 95.0 ng/mL）のみが FEV₁ の経年低下進行の寄与因子であった。また、血清ペリオスチン高値は最重症例、既喫煙歴（但し、10 pack-years 以下）とともに rapid decliner の寄与因子であった。さらに、<i>POSTN</i> 遺伝子多型は 5'UTR 領域に存在する一塩基多型(rs3829365)が喘息患者の血清ペリオスチン値と、C 末端領域のイントロンに存在する一塩基多型（rs9603226）が rapid decliner の頻度に関係した。</p> <p>【結語】血清ペリオスチン値は ICS 治療下喘息例の気流閉塞の進行を反映する有用なバイオマーカーとなりうることを示唆される。また、血清ペリオスチンの測定や <i>POSTN</i> 遺伝子多型の解析により、抗 IL13 抗体治療により気流閉塞進行を抑制しうる喘息例を抽出できる可能性や、治療下で遷延する好酸球性気道炎症優位群の病態解明に有用な可能性が示唆される。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>細胞外基質タンパク質であるペリオスチンは喘息例における気道リモデリングへの関与が示唆され、その血清値は吸入ステロイド(ICS)治療下でも遷延する好酸球性気道炎症を反映する。ICS 治療下でも呼吸機能低下が大きい喘息例(Rapid decliner)が存在することに着眼し、ペリオスチンがその群の背景や呼吸機能の経年低下を反映する血清マーカーとなるという仮説を立て、ペリオスチンをコードする <i>POSTN</i> 遺伝子多型や問診で得られた詳細な患者背景とともに検討を行った。</p> <p>4 年以上 ICS 治療を受けている喘息患者 224 名(平均年齢 62.3 歳)を対象とした。平均 8.0 年間の観察期間に施行したスパイロメトリー(平均測定回数16.2回)から1秒量の経年変化量を算出し、ICS 治療下の呼吸機能の経年低下を検討した。</p> <p>血清ペリオスチン値は末梢血好酸球比率、血清 IgE 値などと相関し、1 秒量の経年低下進行に関連した。血清ペリオスチン高値は重症例、少量の既喫煙歴(≤ 10 pack-years)とともに Rapid decliner の寄与因子であった。さらに、<i>POSTN</i> 遺伝子多型は喘息患者の血清ペリオスチン値と Rapid decliner の頻度に関係していた。</p> <p>以上から血清ペリオスチン値は ICS 治療下喘息例の気流閉塞の進行を反映する有用なバイオマーカーとなり、<i>POSTN</i> 遺伝子多型は Rapid decliner の抽出に有用な可能性がある。</p> <p>以上の研究は ICS 治療下でも残存する好酸球性炎症優位な喘息例の病態解明に貢献し、今後の喘息治療の層別化や遷延性好酸球性炎症下で進行する気流閉塞の病態解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成26年12月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			